

去势抵抗性前列腺癌最新指南解读 ——暨中国西部专家共识

曾浩¹, 种铁², 贺大林³, 魏强¹, 陈福宝⁴, 石家齐⁵, 罗宏⁶, 陈方敏⁵,

陈鹏⁷, 陈志文⁸, 雷永虹⁹, 王东¹⁰, 杨德林¹¹, 孙羿¹²

(1.四川大学华西医院泌尿外科, 四川成都 610041; 2.西安交通大学附二院泌尿外科, 陕西西安 710003; 3.西安交通大学附一院泌尿外科, 陕西西安 710061; 4.宁夏医科大学总医院泌尿外科, 宁夏银川 750004; 5.贵州医科大学附属医院泌尿外科, 云南昆明 550025; 6.重庆市肿瘤医院泌尿外科, 重庆 400030; 7.新疆医科大学附属肿瘤医院泌尿外科, 新疆乌鲁木齐 830011; 8.第三军医大学西南医院泌尿外科重庆 400038; 9.云南省肿瘤医院泌尿外科, 云南昆明 650106; 10.四川省人民医院泌尿外科, 四川成都 610072; 11.昆明医科大学附二院泌尿外科, 云南昆明 650101; 12.陕西省人民医院泌尿外科陕西西安 710068)

Assessment of updated Guidelines for Castration-Resistant Prostate Cancer

--Western China Expert Consensus Conference

ZENG Hao¹, ZHONG Tie², HE Da-lin³, WEI Qiang¹, CHEN Fu-bao⁴, SHI Jia-qi⁵, LUO Hong⁶,
CHEN Fang-min⁵, CHEN Peng⁷, CHEN Zhi-wen⁸, LEI Yong-hong⁹, WANG Dong¹⁰, YANG
De-lin¹¹, SUN Yi¹²

(1. Department of Urology, Institute of Urology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041; 2. Department of Urology, Second Affiliated Hospital, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, 710003; 3. Department of Urology, First Affiliated Hospital, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061; 4. Department of Urology, General Hospital, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004; 5. Department of Urology, Affiliated Hospital, Guizhou Medical University, Guiyang 550025; 6. Department of Urology, Chongqing Cancer Hospital, Chongqing 400030; 7. Department of Urology, Affiliated Cancer Hospital, Xinjiang Medical University, Urumchi 830011; 8. Department of Urology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038; 9. Department of Urology, Yunnan Cancer Hospital, Kunming Medical University, Kunming; 10. Department of Urology, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu; 11. Department of Urology, Second Affiliated Hospital, Kunming Medical University, Yunnan; 12. Department of Urology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an)

ABSTRACT: The 2016 Western China Castration-Resistant Prostate Cancer Expert Consensus Conference identified and reviewed the available evidences for the seven most important areas of controversy in castration-resistant prostate cancer (CRPC) management. The successful registration of six drugs for CRPC and great strides made in basic research have led to considerable uncertainty as to the best treatment choices, sequence of treatment options, predictive biomarkers and assessment of therapeutic efficacy. In terms of insufficient diagnosis, high proportion of metastatic-CRPC (M1-CRPC), relative-low level of healthcare system and economic constraints in Western China, the therapeutic management of CRPC is essential but challenging for urologists in Western region. In this expert panel, the updated guidelines are reviewed and accessed by participating experts, and management recommendations based on expert opinions

收稿日期: 2016-08-29 修回日期: 2016-12-09

作者简介: 曾浩 (1976-), 男 (汉族), 博士, 教授, 研究方向: 泌尿系统肿瘤、前列腺疾病, E-mail: kucaizeng@163.com

网络出版时间: 2016-12-14 16:30:13

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/61.1374.R.20161214.1630.002.html>

and available evidences are presented, in order to provide reference for CRPC patients and urologists in management decisions.

KEY WORDS: prostate cancer; castration resistance; guideline assessment; treatment strategy; expert consensus

关键词：前列腺癌；去势抵抗；指南解读；治疗策略；专家共识

中图分类号：R737.25 文献标志码：A

前列腺癌是男性最常见的恶性实体肿瘤之一。2016 年北美地区前列腺癌预测新发病例约 180890，占有男性新发实体肿瘤总数的 21%，预测死亡率仅次于肺癌^[1]。我国前列腺癌的检出存在明显地域差异，晚期转移性前列腺癌患者在整个患者人群中所占比重较大。内分泌治疗虽然是治疗晚期转移性前列腺癌的标准方案，但几乎所有患者在接受 18~36 个月内内分泌治疗后，终究会产生药物抵抗而进入去势抵抗性前列腺癌（castration resistant prostate cancer, CRPC）阶段。

尽管随着对 CRPC 演进分子机制的深入研究，近年来多种新型药物在其 3 期临床试验中显示出对 CRPC 患者的优越疗效^[2-7]，先后被美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）批准成为治疗 CRPC 的标准用药。但总体来说，患者在接受治疗后的一段时间内会产生药物抵抗，且药物治疗费用昂贵，患者的中位总生存时间（overall survival, OS）仍然偏短。中国西部地区，由于健康意识、前列腺特异性抗原（prostate specific antigen, PSA）筛查、治疗理念、经济状况等差异，晚期转移性前列腺癌确诊患者在前列腺癌总体人群中所占比重较大，且患者年龄偏高、病情严重、合并症较多、依从性较差西部地区医生在晚期前列腺癌、尤其是 CRPC 患者的治疗方面，面临艰巨任务和巨大困难。

由于肿瘤生物学的高度异质性，不同 CRPC 患者间对抗雄药物、细胞毒性药物及其他靶向药物治疗的反应率存在显著差异。因此，在六大类一线用药中如何选择合适的药物进行个体化的治疗；在治疗过程中又通过哪些指标进行预后评估；在一线用药治疗出现病情进展后，如何调整治疗方案或进行序贯治疗均是 CRPC 治疗中亟待解决的关键问题。

为探讨适合中国西部地区 CRPC 的治疗策略，2016 年 3 月，在四川成都举行了“2016 年去势抵抗性前列腺癌西部专家会议”，结合中国西部地区的治疗特点和现状，就目前在 CRPC 诊疗过程中的主要热点或关键问题进行了探讨，并

最终形成了西部地区 CRPC 诊疗专家共识。现将本次会议的专家共识总结如下。

1 去势抵抗性前列腺癌的概念与准确定义

早在 CRPC 概念提出之前，对于晚期/转移性前列腺癌进展后的定义包括雄激素非依赖性前列腺癌(androgen independent prostate cancer, AIPC)，激素抵抗性前列腺癌(hormone refractory prostate cancer, HRPC)等。顾名思义，AIPC 是指在治疗过程中前列腺肿瘤的增殖和侵袭与雄激素信号无关；HRPC 则是指前列腺癌肿瘤出现对激素类药物耐药而发生进展。但随着对前列腺癌药物抵抗分子机制的深入研究发现，上述针对前列腺癌耐药进展的定义欠准确。前列腺癌进展的过程实际包含以下四个阶段/状态（图 1.）：雄激素依赖和 AR 依赖阶段：前列腺癌肿瘤细胞依赖于睾丸合成后进入循环中的高水平睾酮（testosterone, T）；内源性雄激素依赖和 AR 依赖阶段：循环中的睾酮被抑制后，肿瘤细胞生长依赖于其胞内其自身合成或转化雄激素前体物质获得具有活性的雄激素；雄激素非依赖和雄激素受体（androgen receptor, AR）依赖阶段：雄激素信号活化与配体受体结合无关，而是通过与其他传导通路信使联系活化（可能有 HER2/NEU、IL-6、Scr 激酶或经配体非依赖性雄激素受体剪接变体--ARV 表达的其他物质）；雄激素非依赖性和 AR 非依赖性：雄激素受体信使已被废除而达到完全反应，或其他未确定的致癌模式驱动肿瘤进展^[8]。我们定义的前列腺癌进展是从第二个阶段开始，很显然，第二甚至第三个阶段，前列腺癌的演进与雄激素信号通路活化仍然有关，但这种活化与外源性雄激素和受体结合无关，而与内源性雄激素合成、雄激素受体扩增或突变、雄激素受体剪切变异体形成甚至雄激素信号共刺激因子活化等相关。AIPC 仅定义了肿瘤对雄激素信号中配体的非依赖性，而没有包含在极低浓度雄激素环境下，肿瘤细胞内内源性雄激素的生成和肿瘤细胞雄激素受体的改变而导致的肿瘤进展。该阶段的前列腺癌可能通过 Abiraterone 阻断内源性雄激素合成达到治疗效果。HRPC 则没能涵盖前列腺癌进展的第三阶段。CRPC 的定义中，“去势”包括手术去势和药物去势，不论是何种去势方式都是将 95% 来源于下丘脑-垂体-性腺轴的雄激素去除，其他途径导致雄激素合成增加、肿瘤 AR 改变及非雄激素信号活化导致疾病进展的诸多因素均包含在“去势抵抗”概念之中。因此，CRPC 应该是最能够反应前列腺癌疾病进展的概念。

2013 版欧洲泌尿外科协会 (the European Association of Urology, EAU) 指南关于 CRPC 的诊断包括 4 个标准：第一，血清睾酮达到去势水平；第二，间隔一周连续 3 次 PSA 上升，且较最低值升高超过 50%；第三，抗雄药物药物撤退或互换；第四，影像学进展即骨扫描发现两处及以上的骨转移病灶或符合 RESIST 标准的软组织病灶增大。而 2014 版 EAU 指南中则去除了第三点诊断标准，即在血清睾酮达到去势水平时，出现 PSA 进展或影像学进展即可诊断为 CRPC。

关于“去势”的标准，本次会议中所有专家均一致认同需要通过睾酮水平测定进行判断，即睾酮水平应 $<50\text{ ng/dL}$ ($<1.7\text{ nmol/L}$)，这也与各大指南关于 CRPC 的定义一致。但关于是否需要抗雄药物撤退，50%的专家认为药物互换或撤退并不能够增加诊断的准确性，提早的治疗干预可能给患者带来更多的生存获益。

西部专家共识推荐：CRPC 的诊断标准：①血清睾酮达到去势水平， $T < 50\text{ ng/dL}$ ($<1.7\text{ nmol/L}$)；②PSA 进展：间隔一周连续 3 次 PSA 上升，且较最低值升高超过 50%，且 PSA 升高绝对值 $> 2\text{ ng/mL}$ ；③影像学进展：骨扫描发现两处及以上的骨转移病灶或符合 RESIST 标准的软组织病灶增大。专家一致认为：标准 1 应该是诊断 CRPC 的必要条件，而标准 2 和 3 至少满足其一即可诊断，同时强调在评估 CRPC 患者时，需要重视对骨和其他软组织转移病灶的全面评估。

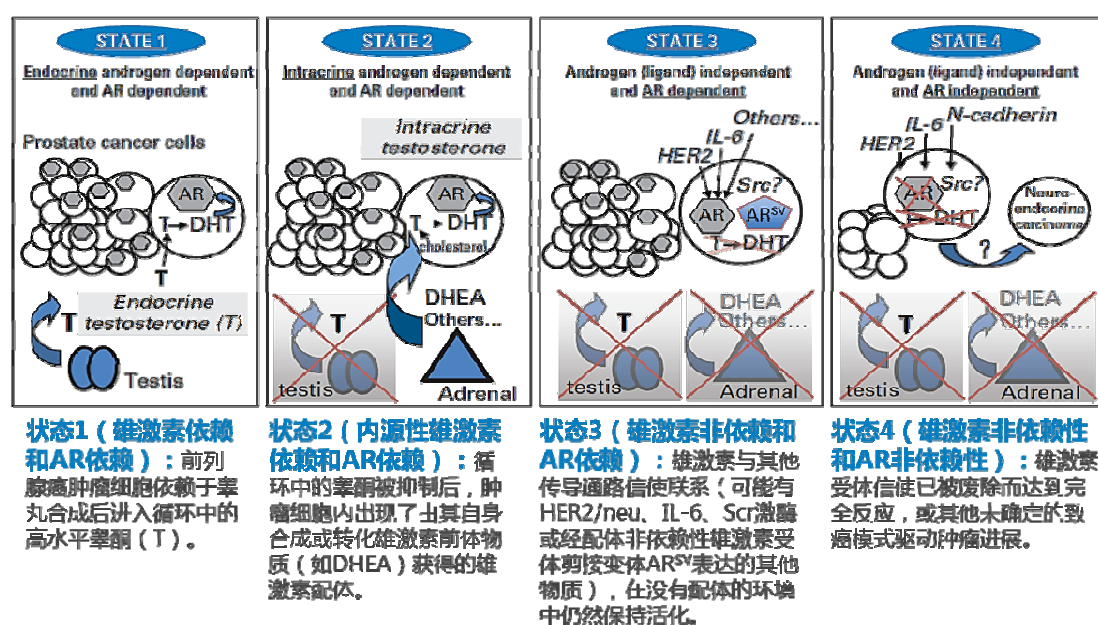


图 1.前列腺癌进展各阶段^[9]

2CRPC 是否需要维持去势状态？

实际上，在血清睾酮达到去势水平时，前列腺癌仍会出现不同程度的进展，维持去势状态仍然是 CRPC 患者的基础治疗方法^[10]，但在 CRPC 阶段是否维持患者的去势状态尚存争议。早期的临床研究即发现，尽管没有统计学意义，但患者在进入 CRPC 后，维持去势状态可以使患者获得更长的生存期^[11,12]。更重要的是，事实上，目前所有关于 CRPC 治疗的临床试验均是在维持患者去势状态的基础上开展的。

西部专家共识推荐：100%专家同意推荐 CRPC 诊断明确后，患者仍需维持去势状态。

3 非转移性 CRPC（M0-CRPC）的治疗策略？是否需要积极治疗？

M0-CRPC 指无影像学转移证据的 CRPC，其诊断有赖于影像学的准确评估。而在医疗实践中，何时使用、使用何种影像学方法或使用多种影像学方法联合诊断及评估 M0-CRPC 是临床上面临的主要问题。部分归为 M0-CRPC 的患者可能亦存在目前影像学手段无法发现的微转移灶，因此 M0 的诊断标准也一直存在较大争议。是否提早发现微转移灶并及早进行干预能够使患者获得更大程度的生存获益亦，是临床医生十分关注的问题。但相关研究表明，通过新型的影像学手段（PET/CT、MRI 等）及早发现微转移病灶并进行治疗并不能使患者获得生存方面的获益。因此，2015 年 APCCC 会议中 70%的专家认为 CT 及骨扫描阴性即可诊断 M0-CRPC^[13]。

在治疗方面，由于缺乏涉及 OS 的前瞻性研究，M0-CRPC 的最佳治疗方案及药物选择仍未明确。2016 版 NCCN 指南推荐 M0-CRPC 患者在维持去势状态的基础上参加临床试验。对于 M0-CRPC，内分泌治疗仍是基础的治疗方案，但延迟内分泌治疗（androgen deprivation therapy, ADT）可能会加速部分患者疾病的进展，那么是否所有的 M0-CRPC 患者均需要进行积极治疗？虽然积极治疗可能给部分患者带来副作用，且接受积极治疗的患者亦最终可能由于前列腺癌进展而导致死亡，但积极治疗能在一定程度上延缓疾病进展时间，并且改善患者疼

痛等临床症状。同时积极治疗还能会缓解部分患者的焦虑症状(发现 PSA 升高, 并非常担心因此而导致病情进展)。目前, 积极治疗的关键在于如何鉴别出有高危进展风险的患者, 才能使其获得最大生存获益, 而其基础在于如何对患者进行准确地风险评估。目前 PSA 的监测 (PSA 水平/PSA 动态变化水平) 虽然存在一定争议, 但仍是临床上用于患者疾病进展风险的主要评价指标。虽然缺乏独立的前瞻性研究, 但相关临床试验的安慰剂/对照组中涉及了有关 PSA 监测与患者病情进展的相关证据。Smith 等的研究表明, PSA > 10ng/mL 且 PSA 倍增时间 (PSA doubling time, PSA-DT) < 6~8 月, 患者的无转移进展率 (Metastasis-free Survival, MFS) 和 OS 均较差^[14]。而在一项关于阿曲生坦的临床研究中, PSA > 13.1ng/mL 成为判断患者不良预后的截断点^[15]。在地舒单抗的研究中, 当 PSA-DT < 6 月, 患者出现骨转移的风险显著增加^[16]。因此专家通常推荐以 PSA 20ng/mL 为分界点, 对于 PSA < 20ng/mL 的患者, 则可进一步分为 2~10ng/mL、10~20ng/mL 两类作为评价患者预后的指标; 同时大部分专家推荐以 PSA-DT < 6 月作为判断患者预后不良的指标^[13]。但 CRPC 患者肿瘤细胞存在高度异质性, PSA 动态监测与评估并不能完全满足临床个体化治疗的要求, 未来以患者基因学标志为基础的评价指标可能成为指导临床评估及治疗的新标准。

虽然缺乏以 OS 为终点事件的前瞻性临床研究, 在持续抗雄治疗的基础上疾病仍进展时, CRPC 患者对非甾体抗雄药物更替、雌激素、酮康唑、类固醇等二线抗雄药物治疗仍然具有反应 (PSA 下降 > 50% 反应率: 13.5~62%)^[3,17-21], 80% 以上的专家推荐采用二线内分泌治疗。而新型的抗雄药物是否能给 M0-CRPC 患者带来更多的生存获益, 其相关临床研究仍在继续 [阿比特龙、MDV3100 (enzalutamide)、ARN-509、ODM-201]。

西部专家共识推荐: ①所有专家均认为需谨慎诊断 M0-CRPC, 需要全身骨显像和胸腹部 CT 检查排除可能的转移, 42.8% (6/14) 专家认为条件许可的情况下, 建议行 PETCT, 增加对微小转移病灶的检测; ②SA 动态监测可用于 M0-CRPC 患者的预后评估, 并以此作为需要对此类患者进行积极干预治疗的临床指标。但仍有 35.7% (5/14) 专家提出, 即使是 M0-CRPC, 也提示患者肿瘤进入快速进展期, 并存在出现转移病灶的高风险, 应该调整局部治疗方案, 如加用

局部放疗，甚至建议尽早行全身治疗；③尽管缺乏前瞻性临床研究结果，且治疗疗效有限，结合西部地区实际情况，超过 80%（12/14）专家认为本阶段 CRPC 患者在维持去势状态的同时，应该考虑联合使用包括非甾体抗雄药物、雌激素、酮康唑、类固醇等药物在内的二线内分泌治疗。

4 在新型抗雄药物问世后，转移性(mCRPC)是否需要更换抗雄药物？撤退治疗是否有必要？

雄激素-雄激素受体信号通路是前列腺癌演进过程中最主要信号通路。如前所述，在雄激素依赖性前列腺癌向 CRPC 演进的过程中伴随着多种相关信号分子机制的转变，但其中最为重要的仍是雄激素-雄激素受体信号通路。在 CRPC 阶段，雄激素-雄激素受体信号通路活化过程中伴随着雄激素受体突变/过表达/剪接变异体形成、雄激素受体辅助因子的形成及肿瘤细胞内雄激素表达水平的增高，最终导致在去势状态下疾病的进展^[22]。因此，阻断雄激素-雄激素受体信号通路仍是 CRPC 治疗的主要靶点。近年来，以 Abiraterone 和 Enzalutamide 为代表的新型抗雄药物已经通过其临床试验显示了其对 mCRPC 良好的疗效，那么在确诊 mCRPC 后，还有必要更换传统二线抗雄药物吗？

在阿比特龙上市之前，化疗是 mCRPC 主要的治疗方法，抗雄药物的更换，甚至是抗雄药物撤退也仅是为了延缓患者进入化疗的时间或延长化疗药物治疗周期。但在新型抗雄药物上市后，我们应当重新审视这一问题。研究已经发现，新型抗雄药物,甚至与化疗药物之间存在交叉耐药性^[23]。而传统的二线药物主要以雄激素信号通路为靶点，我们以酮康唑为例，其在结构或功能上与 Abiraterone 高度相似，理论上两种药物之间一定存在交叉耐药性。在 mCRPC 阶段首先尝试使用传统二线抗雄药物可能会影响新型抗雄药物的疗效。同时，上述的这些传统药物仅能在有限的时间内控制肿瘤，患者无法通过这些药物治疗获得更好更长的生存^[24,25]。基于上述依据，2015 年圣加伦共识（St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference, APCCC）会议上 80%以上专家建议在诊断 mCRPC 后因立即考虑使用新型抗雄药物或标准化疗。2016 年 Abiraterone 已经在中国获批上市，给中国 CRPC 患者带来治疗福音。但同时，即使在有相关慈善机构的慈善援助项目的情况下，也因为其昂贵的价格，给患者及家庭造成了巨

大的经济和思想负担。这种困扰在西部经济欠发达地区尤为突出，部分患者甚至因为不能承担其巨额的治疗费用而放弃治疗。因此，对于 mCRPC 的治疗，二线抗雄药物虽无涉及生存资料的试验证据，但相关研究仍证实其能在一定程度上延缓患者接受化疗的时间，并改善患者的生活质量^[26]。因此，对无法购买或不能承担新型抗雄药物治疗的患者，63%的 APCCC 会议专家会推荐选择比卡鲁胺，25%专家支持推荐使用地塞米松，3%专家建议使用酮康唑。而具体药物的选择，要根据患者临床症状、体能状态、合并症等因素综合评估^[13]。此外，相关研究表明抗雄药物撤退可使 15%~30%患者 PSA 下降 50%^[27-29]，同时在撤药的过程中即可以观察患者的撤药反应，同时还能在撤药期间进一步对患者进行全面评估，制定下一步治疗方案。因此对于在抗雄基础上仍出现进展的患者，90%的专家会尝试撤药治疗^[13]。

西部专家共识推荐：①mCRPC 确诊患者，在条件允许的情况下，首先考虑使用新型抗雄药物或标准化疗；②若因经济或其他原因不能选择新型抗雄药物时，可考虑更换二线内分泌治疗，但需对患者进行综合评估，选择合适的药物治疗；③抗雄药物撤退是可选的治疗方法，与会专家中接近 50%（6/14）专家会在临床工作中观察患者是否出现抗雄药物撤退。

5mCRPC 确诊后，如何选择药物及进行序贯治疗？

在新型药物上市前，以多西他赛为基础的化疗是 mCRPC 的标准治疗手段。但随着新型药物相继完成临床试验并批注上市，mCRPC 治疗有了更多选择，同时也带来了如何选择药物及如何进行恰当的序贯治疗问题。由于卡巴他赛、恩杂鲁胺、sipuleucel-T、镭²²³并未在中国正式上市，因此对于中国医生而言，更多的是在多西他赛和阿比特龙之间如何选择的问题。

基于两项重要 3 期临床试验的结果（TAX327 and SWOG9916），多西他赛成为首个 FDA 批准用于 M1-CRPC 治疗的一线药物^[30-32]。

阿比特龙联合低剂量强的松治疗方案则先后通过 COU-AA-301 和 COU-AA-302 研究，证实其作为二线和一线药物治疗 mCRPC 的地位^[2,3,33]。与 TAX327 研究有所不同，COU-AA-302 研究仅纳入具有轻微症状且也有内脏转移的 mCRPC 患者，而 TAX327 研究中有 22%患者伴有内脏转移，且研究结果显

示多西他赛对有内脏转移的患者同样有效。因此，对于伴有内脏转移的 mCRPC 患者，多西他赛比阿比特龙具有更多的临床证据。服用阿比特龙时，需配合使用强的松，以减少由于促肾上腺皮质激素负反馈调节功能下降而导致的继发性盐皮质激素增多症。在临床研究中，阿比特龙使用过程中激素选择可能会影响其治疗效果。在一项临床实验中，使用地塞米松或由强的松更换为地塞米松可以提高 PSA 反应率，延长无 PSA 进展时间（PSA progression-free survival, PFS），甚至延长无影像学进展时间（Radiologic progression-free survival, rPFS）^[34,35]。因此，使用阿比特龙出现进展时，可考虑更换激素治疗。

对于阿比特龙和多西他赛序贯治疗的选择，是临床医生时常面临的问题。COU-AA-301 试验纳入的患者均是多西他赛治疗失败的患者，但与 COU-AA-302 研究相比，患者的 OS 并无明显差异^[3,36]。2015 年的一项研究对 301 和 302 研究进行进一步分析后发现，服用阿比特龙疾病出现进展后，53% 的患者接受了多西他赛治疗，其化疗反应率为 47.9%，而在 TAX327 研究中，多西他赛的反应率为 45%，两者间亦无统计学差异^[37]。基于上述研究结果，阿比特龙治疗可能并不影响多西他赛的疗效。另一项回顾性研究分析比较了阿比特龙和多西他赛先后使用对患者生存及预后的影响，其结果同样提示先用阿比特龙并不影响多西他赛的反应率，并且患者对于阿比特龙治疗是否有效亦不会影响多西他赛的化疗效果^[38]。

在疼痛控制方面，阿比特龙对于疼痛的控制率高于多西他赛（45% vs. 35%），同时疼痛缓解维持时间亦较多西他赛长^[33,39]。对于药物的毒副反应，阿比特龙主要引可起周围性水肿、低血钾、高血压、肝功能损伤等不良反应，但症状通常较轻，患者多可耐受。而多西他赛可引起骨髓抑制等致死性的不良反应^[39]。同时相关临床研究结果显示，多西他赛的使用可导致阿比特龙反应率下降 68%-70%^[2,3,36,40]。

多西他赛是最早批准用于 mCRPC 治疗的药物，研究结果显示，初诊转移性前列腺癌患者均可从多西他赛的治疗中获益^[41]。近年来在高危前列腺癌根治性术后辅助治疗的相关研究中，更提出了提早化疗的概念^[42]。那么对于 CRPC 患者，是否亦能通过提早化疗，获得更大程度的生存获益？并且，亦有相关研究表明，阿比特龙的使用可能降低多西他赛的反应率及 PSA 缓解率^[43,44]，是否提示

在序贯治疗是应该首先考虑使用多西他赛呢？由于缺乏头对头的研究，阿比特龙和多西他赛序贯治疗的先后顺序仍有待进一步研究评定（表 1.）。

西部专家共识推荐：随着 CRPC 机制研究的深入和新药研发，多种药物成为治疗 mCRPC 的一线药物。但所有专家认为目前缺乏帮助医生决定选择一线药物治疗的充足临床证据。多种临床、甚至病理参数可能成为医生决策时需要综合考虑的因素。

表1.不同药物序贯治疗的患者预后^[45]

序贯顺序	作者	研究类型	样本量	PSA下降>50%	中位PFS(m)	中位OS (m)
D→AA	Mezynski 2012	回顾性	35	26%	-	12.5
	Schweizer 2014	回顾性	24	28%	4.4	-
	Aggarwal 2014	回顾性	23	48%	-	12.4
	Azad 2014	回顾性	40	35%	4	11.6
	Houts 2014	回顾性	71	-	6.05	10.5
	Suzman 2014	回顾性	31	40%	4.4	-
D→AA→Cbz	Sella 2014	回顾性	24	32%	-	8.2
	Al Nakouzi 2014	回顾性	75	39%	4.4	10.9
	Houts 2014	回顾性	18	-	4.87	-
D→AA→E	Thomsen 2014	回顾性	23	39%	2.8	8.5
	Badrising 2014	回顾性	61	21%	3	7.9
	Bianchini 2014	回顾性	39	13%	2.8	-
	Schmid 2014	回顾性	35	10%	3.1	7.5
	Brasso 2014	回顾性	137	18%	3.1	8.3

AA：阿比特龙；D：多西他赛；Cbz：卡巴他赛；E：恩杂鲁胺；PSA：prostate specific antigen PFS；PSA progression-free survival；OS：overall survival

6 哪些因素是选择或预测药物治疗疗效的重要指标？

关于药物选择，临床医生需要关注的不仅包括 OS 相关数据、PSA 反应率、患者临床症状缓解率和药物不良反应，同时患者自身的疾病特点也会影响治疗效

果。

目前已有许多预测模型用于多西他赛化疗前/后 CRPC 患者的预后评判，其中 PSA 反应率、肿瘤治疗反应率、疼痛缓解率是常用的评判指标^[46,47]。ARMSTRONG 等^[46]基于治疗前患者的基线指标与疾病预后指标（疼痛、骨转移、是否有内转移、血红蛋白）建立了预测模型（ARC）用于多西他赛化疗患者的预后评估，并在内部验证中取得了良好效果，但仍缺乏大样本的外部验证支持。在后续研究中，患者的基线生化指标（PSA、ALP、CRP）联合 PSA 反应率亦被用于 CRPC 患者接受多西他赛治疗的预测指标^[48]。

关于阿比特龙治疗的预后尚缺乏相关的预测模型。针对 COU-AA-301/302 研究的分层分析发现：Gleason $\geq$ 8 和 Gleason $<$ 8 患者间生存及 PFS 并无统计学差异（OS 15.5 月 vs.16.3 月；PFS 5.6 月 vs. 6.4 月）^[49]。Gleason 评分可能并不影响临床医生对于阿比特龙的用药选择。2016 年，BELLMUNT 等^[50]对 COU-AA-301/302 研究进行分层分析后发现进入 CRPC 前患者对内分泌治疗的维持时间是影响 Abiraterone 疗效的危险因素。

虽然 COU-AA-302 研究中并未纳入内脏转移的 mCRPC 患者，但在一项回顾性研究中发现有无内脏转移的患者接受 Abiraterone 治疗的 PFS 无统计学差异，不同内脏转移部位对 Abiraterone 的治疗反应存在差异^[51]。2015 年 APCCC 共识中，超过 80%的专家认为根据先后资料应该可以推断存在内脏转移且未接受化疗的患者可以从阿比特龙的治疗中获益^[13]。

阿比特龙主要是通过抑制雄激素合成产生治疗效果，因此理论上，基线的雄激素水平会在一定程度上影响阿比特龙的疗效。相关研究亦证实，去势状态下，虽然不同雄激素水平的患者均可以从阿比特龙治疗中获益，但亚组分型中，睾酮水平更高组中患者 OS 更长^[52]。因此，CRPC 患者基线的睾酮水平可作为预测患者预后及阿比特龙疗效的指标。

研究证实，循环肿瘤细胞中 AR-V7 检测阳性的 mCRPC 患者显示出较 ARV7(-)患者显著缩短的 PSA 反应率、PFS、rPFS 及 OS^[53]。但 ARV7(+)并不影响患者对多西他赛的疗效^[54]。在循环肿瘤细胞中进行 AR-V7 检测可能成为决定 mCRPC 一线药物选择的重要临床检测手段。

西部专家共识推荐：超过 90%的专家认为，目前没有公认的指标作为

mCRPC 临床治疗选择的预测因子，因此在选择阿比特龙或多西他赛进行治疗时，我们可能需要进行综合考虑，进行个体化治疗，这正是未来精准医学的要求。

7CRPC 治疗后疗效评估的标准有哪些？

对于治疗过程中药物疗效评估应当涉及患者生存质量（quality of life, QoL）、PFS、肿瘤特异性死亡率，但最重要的仍是总体生存^[55]。药物治疗后 PSA 下降程度及维持时间虽无统一标准，但 PSA 仍是目前临床及试验研究中用于预后判断的主要指标。PSA 可以快速反应出患者对药物治疗是否有效，因此指南中常推荐在开始治疗后 2~3 月对患者 PSA 进行动态监测^[56]。但在 sipuleucel-T（Provenge）和 TRICOM（PROSTVAC）临床试验中，患者的生存获益（OS 延长）与 PSA 的变化水平无关^[57,58]，因此对 PSA 在非抗雄、非细胞毒性药物中疗效评估价值提出了质疑^[59]。因此在评估药物疗效时，不仅需要考虑 PSA 的变化，更应当结合相关临床指标，进行综合评估^[60-63]。但大量研究仍表明，药物治疗后 PSA 下降 > 30% 是患者预后较好的指标^[64,65]。在 TAX 327 研究中，PSA 反应率与患者预后相关，治疗后 PSA < 4ng/mL 患者中位 OS 比 PSA 反应率差者平均延长 17.2 月。骨扫描是评价骨转移病灶的重要检查方法，按照 PCWG2 的评价标准：出现两处或以上的新发骨转移病灶可以评估病情进展。MRI、CT 或者 PETCT 则是评价内脏转移病灶疗效的检查手段，对于此类转移病灶，通常还是按照 RECIST 标准进行评估^[66,67]。在 mCRPC 治疗过程中，需要特别注意的是，无论是多西他赛还是阿比特龙治疗初期，均可能出现“PSA flare”（9%~30%）-或“bone flare”现象（40%），可能会干扰医生对疗效的准确评价，10~12 周的连续观察可能降低“肿瘤假性进展”的误判^[68-70]。

西部专家共识推荐：对于阿比特龙和多西他赛的疗效评估，70% 的专家推荐每 4 周对 PSA 进行评估监测；对实体器官转移病灶的评估，超过 80% 专家建议 6~8 周一次，超过 50% 专家支持每 4~6 个月进行骨扫描评估骨转移病灶变化情况。由于存在“肿瘤假性进展”的可能，100% 专家建议对药物疗效评价需要至少完成 3~4 个周期的药物治疗。

参与本共识讨论和审定的专家：（排名不分先后）：贺大林（西安交通大学附一院）、魏强（四川大学华西医院）、种铁（西安交通大学附二院）、曾浩（四川

大学华西医院)、陈福宝(宁夏医科大学总医院)、石家齐(贵州医科大学附属医院)、陈鹏(新疆医科大学附属肿瘤医院)、陈志文(第三军医大学西南医院)、孙羿(陕西省人民医院)、罗宏(重庆市肿瘤医院)、杨德林(昆明医科大学附二院)、雷永虹(云南省肿瘤医院)、陈方敏(贵州医科大学附属医院)、王东(四川省人民医院)

执笔专家: 曾浩

参考文献:

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2016, 66(1):7-30.

[2] RYAN C J, SMITH M R, DE BONO J S, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy[J]. N Engl J Med, 2013, 368(2):138-148.

[3] FIZAZI K, SCHER H I, MOLINA A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(10):983-992.

[4] BAHL A, OUDARD S, TOMBAL B, et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial[J]. Ann Oncol, 2013, 24(9):2402-2408.

[5] DE BONO J S, OUDARD S, OZGUROGLU M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial[J]. Lancet, 2010, 376(9747):1147-1154.

[6] SCHER H I, FIZAZI K, SAAD F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy[J]. N Engl J Med, 2012, 367(13):1187-1197.

[7] PARKER C, NILSSON S, HEINRICH D, et al. Alpha emitter

radium-223 and survival in metastatic prostate cancer[J]. N Engl J Med, 2013, 369(3):213-223.

[8] GRASSO C S, WU Y M, ROBINSON D R, et al. The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer[J]. Nature, 2012, 487(7406):239-243.

[9] NELSON P S. Molecular states underlying androgen receptor activation: a framework for therapeutics targeting androgen signaling in prostate cancer[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(6):644-646.

[10] MANNI A, BARTHOLOMEW M, CAPLAN R, et al. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome[J]. J Clin Oncol, 1988, 6(9):1456-1466.

[11] HUSSAIN M, WOLF M, MARSHALL E, et al. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report[J]. J Clin Oncol, 1994, 12(9):1868-1875.

[12] TAYLOR C D, ELSON P, TRUMP D L. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer[J]. J Clin Oncol, 1993, 11(11):2167-2172.

[13] GILLESSEN S, OMLIN A, ATTARD G, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015[J]. Annals of Oncology, 2015, 26(8):1589-1604.

[14] SMITH M R, KABBINAVAR F, SAAD F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(13):2918-2925.

[15] NELSON J B, LOVE W, CHIN J L, et al. Phase 3, randomized, controlled trial of atrasentan in patients with nonmetastatic, hormone-refractory prostate cancer[J]. Cancer, 2008, 113(9):2478-2487.

[16] SMITH M R, SAAD F, OUDARD S, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant

prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(30):3800-3806.

[17] SCHERR D S, PITTS W J. The nonsteroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy without estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer[J]. J Urol, 2003, 170(5):1703-1708.

[18] SMITH M R, GOODE M, ZIETMAN A L, et al. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(13):2546-2553.

[19] SCHRODER F H, WHELAN P, DE REIJKE T M, et al. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) Protocol 30892[J]. Eur Urol, 2004, 45(4):457-464.

[20] TAPLIN M E, REGAN M M, KO Y J, et al. Phase II Study of Androgen Synthesis Inhibition with Ketoconazole, Hydrocortisone, and Dutasteride in Asymptomatic Castration-Resistant Prostate Cancer[J]. Clinical Cancer Research, 2009, 15(22):7099-7105.

[21] FIGG W, LIU Y, ARLEN P, et al. A randomized, phase II trial of ketoconazole plus alendronate versus ketoconazole alone in patients with androgen independent prostate cancer and bone metastases[J]. The Journal of Urology, 2005, 173(3):790-796.

[22] FUJIMOTO N. Role of the Androgen-Androgen Receptor Axis in the Treatment Resistance of Advanced Prostate Cancer: From Androgen-Dependent to Castration Resistant and Further[J]. J UOEH, 2016, 38(2):129-138.

[23] VAN SOEST R J, VAN ROYEN M E, DE MORREE E S, et al. Cross-resistance between taxanes and new hormonal agents abiraterone and enzalutamide may affect drug sequence choices in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. Eur J Cancer, 2013, 49(18):3821-3830.

- [24] COURTNEY K D, TAPLIN M. The evolving paradigm of second-line hormonal therapy options for castration-resistant prostate cancer[J]. *Current Opinion in Oncology*, 2012, 24(3):272-277.
- [25] KAO S C, HOVEY E, MARX G. Second-line therapy for castrate-resistant prostate cancer: A literature review[J]. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 2011, 7(3):212-223.
- [26] SMALL E J, HALABI S, DAWSON N A, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583)[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(6):1025-1033.
- [27] SMALL E J, SRINIVAS S. The antiandrogen withdrawal syndrome. Experience in a large cohort of unselected patients with advanced prostate cancer[J]. *Cancer*, 1995, 76(8):1428-1434.
- [28] FIGG W D, SARTOR O, COOPER M R, et al. Prostate specific antigen decline following the discontinuation of flutamide in patients with stage D2 prostate cancer[J]. *Am J Med*, 1995, 98(4):412-414.
- [29] SCHER H I, KELLY W K. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer[J]. *J Clin Oncol*, 1993, 11(8):1566-1572.
- [30] PETRYLAK D P, TANGEN C M, HUSSAIN M H, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(15):1513-1520.
- [31] TANNOCK I F, DE WIT R, BERRY W R, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(15):1502-1512.
- [32] BERTHOLD D R, POND G R, SOBAN F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(2):242-245.
- [33] LOGOTHETIS C J, BASCH E, MOLINA A, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain

control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(12):1210-1217.

[34] FIZAZI K, CHI K N, DE BONO J S, et al. Low Incidence of Corticosteroid-associated Adverse Events on Long-term Exposure to Low-dose Prednisone Given with Abiraterone Acetate to Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer[J]. *European Urology*, 2016, 70(3):438-444.

[35] LORENTE D, OMLIN A, FERRALDESCHI R, et al. Tumour responses following a steroid switch from prednisone to dexamethasone in castration-resistant prostate cancer patients progressing on abiraterone[J]. *British Journal of Cancer*, 2014, 111(12):2248-2253.

[36] RYAN C J, SMITH M R, FIZAZI K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(2):152-160.

[37] DE BONO J S, SMITH M R, SAAD F, et al. Subsequent Chemotherapy and Treatment Patterns After Abiraterone Acetate in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302[J]. *European Urology*, 2016.

[38] AZAD A A, LEIBOWITZ-AMIT R, EIGL B J, et al. A retrospective, Canadian multi-center study examining the impact of prior response to abiraterone acetate on efficacy of docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Prostate*, 2014, 74(15):1544-1550.

[39] TANNOCK I F, DE WIT R, BERRY W R, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(15):1502-1512.

[40] RATHKOPF D E, SMITH M R, DE BONO J S, et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic

castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302)[J]. *Eur Urol*, 2014, 66(5):815-825.

[41] TUCCI M, BERTAGLIA V, VIGNANI F, et al. Addition of Docetaxel to Androgen Deprivation Therapy for Patients with Hormone-sensitive Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Eur Urol*, 2016, 69(4):563-573.

[42] STUDER U E, WHELAN P, ALBRECHT W, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(12):1868-1876.

[43] SCHWEIZER M T, ZHOU X C, WANG H, et al. The influence of prior abiraterone treatment on the clinical activity of docetaxel in men with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2014, 66(4):646-652.

[44] MAUGHAN B L, XHOU X C, SUZMAN D L, et al. Optimal sequencing of docetaxel and abiraterone in men with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Prostate*, 2015, 75(15):1814-1820.

[45]LEBDAL S, BASSET V, BRANCHEREAU J, et al. What do we know about treatment sequencing of abiraterone, enzalutamide, and chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer? *World J Urol* 2016, 34(5):617-624.

[46] ARMSTRONG A J, GARRETT-MAYER E, DE WIT R, et al. Prediction of Survival following First-Line Chemotherapy in Men with Castration-Resistant Metastatic Prostate Cancer[J]. *Clinical Cancer Research*, 2010, 16(1):203-211.

[47] ARMSTRONG A J, TANNOCK I F, WIT R D, et al. The development of risk groups in men with metastatic castration-resistant prostate cancer based on risk factors for PSA decline and survival[J]. *European Journal of Cancer*, 2010, 46(3):517-525.

- [48] BAMIAS A, BOZAS G, ANTONIOU N, et al. Prognostic and Predictive Factors in Patients with Androgen-Independent Prostate Cancer Treated with Docetaxel and Estramustine: A Single Institution Experience[J]. European Urology, 2008, 53(2):323-332.
- [49] FIZAZI K, FLAIG T W, STOCKLE M, et al. Does Gleason score at initial diagnosis predict efficacy of abiraterone acetate therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer? An analysis of abiraterone acetate phase III trials[J]. Ann Oncol, 2016, 27(4):699-705.
- [50] BELLMUNT J, KHEOH T, YU M K, et al. Prior Endocrine Therapy Impact on Abiraterone Acetate Clinical Efficacy in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post-hoc Analysis of Randomised Phase 3 Studies[J]. European Urology, 2016, 69(5):924-932.
- [51] CONTEDEUCA V, CAFFO O, FRATINO L, et al. Impact of visceral metastases on outcome to abiraterone after docetaxel in castration-resistant prostate cancer patients[J]. Future Oncology, 2015, 11(21):2881-2891.
- [52] RYAN C J, MOLINA A, LI J, et al. Serum androgens as prognostic biomarkers in castration-resistant prostate cancer: results from an analysis of a randomized phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(22):2791-2798.
- [53] ANTONARAKIS E S, LU C, WANG H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer[J]. N Engl J Med, 2014, 371(11):1028-1038.
- [54] ANTONARAKIS E S, LU C, LUBER B, et al. Androgen Receptor Splice Variant 7 and Efficacy of Taxane Chemotherapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer[J]. JAMA Oncol, 2015, 1(5):582-591.
- [55] SCHER H I, MAZUMDAR M, KELLY W K. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target[J]. J Natl Cancer Inst, 1996, 88(22):1623-1634.
- [56] BURGIO S L, CONTEDEUCA V, RUDNAS B, et al. PSA flare with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer[J].

Clin Genitourin Cancer, 2015, 13(1):39-43.

[57] KANTOFF P W, SCHUETZ T J, BLUMENSTEIN B A, et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(7):1099-1105.

[58] SMALL E J, SCHELLHAMMER P F, HIGANO C S, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(19):3089-3094.

[59] ANGELERGUES A, MAILLET D, FLECHON A, et al. Prostate-specific antigen flare induced by cabazitaxel-based chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. Eur J Cancer, 2014, 50(9):1602-1609.

[60] GEORGE D J, KANTOFF P W. Prognostic indicators in hormone refractory prostate cancer[J]. Urol Clin North Am, 1999, 26(2):303-310.

[61] PAYNE H, CORNFORD P. Prostate-specific antigen: an evolving role in diagnosis, monitoring, and treatment evaluation in prostate cancer[J]. Urol Oncol, 2011, 29(6):593-601.

[62] DAWSON N A, MCLEOD D G. The assessment of treatment outcomes in metastatic prostate cancer: changing endpoints[J]. Eur J Cancer, 1997, 33(4):560-565.

[63] SCHER H I, CURLEY T, GELLER N, et al. Trimetrexate in prostatic cancer: preliminary observations on the use of prostate-specific antigen and acid phosphatase as a marker in measurable hormone-refractory disease[J]. J Clin Oncol, 1990, 8(11):1830-1838.

[64] PETRYLAK D P, ANKERST D P, JIANG C S, et al. Evaluation of prostate-specific antigen declines for surrogacy in patients treated on SWOG 99-16[J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98(8):516-521.

[65] SMITH D C, DUNN R L, STRAWDERMAN M S, et al. Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for

hormone-refractory prostate cancer[J]. J Clin Oncol, 1998, 16(5):1835-1843.

[66] SCHER H I, HALABI S, TANNOCK I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(7):1148-1159.

[67] THERASSE P, ARBUCK S G, EISENHAUER E A, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(3):205-216.

[68] NARMALA S K, BOULMAY B C. PSA flare after initiation of abiraterone acetate[J]. J Community Support Oncol, 2014, 12(5):191-192.

[69] ANGELERGUES A, MAILLET D, FLECHON A, et al. Prostate-specific antigen flare induced by cabazitaxel-based chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. Eur J Cancer, 2014, 50(9):1602-1609.

[70] RYAN C J, SHAH S, EFSTATHIOU E, et al. Phase II study of abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer displaying bone flare discordant with serologic response[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(14):4854-4861. (编辑王玮)